

Farmacologie en neurotoxicologie van amfetamine

Henk van Wilgenburg

Inleiding

Amfetamine werd in 1887 voor het eerst gesynthetiseerd maar pas veertig jaar later volgde medisch toepassing, als bloeddrukverhogend middel. Vanwege de sympathicomimetische werking kwam amfetamine onder de merknaam **Benzedrine®** als bronchusverwijdend middel legaal in de vrije verkoop. Tegen 1946 had de farmaceutische industrie al licenties voor 39 verschillende medische toepassingen, waaronder depressiviteit, schizofrenie en nicotineverslaving. Ondertussen had men echter ook de stimulerende en opwekkende eigenschappen ontdekt en vanaf eind jaren dertig kregen studenten, criminelen, politici en anderen belangstelling om **Benzedrine®** ('speed') voor recreatieve doeleinden te gebruiken. Bekend is dat Adolf Hitler vijfmaal per dag een speedinjectie kreeg en dat ook John Kennedy speed gebruikte om vermoeidheid te onderdrukken.

Amfetamine en amfetamineanalogen zijn sterk werkende psychostimulantia. De effecten zijn toename van alertheid, extra energie en zelfvertrouwen en tegelijkertijd afname van vermoeidheid en eetlust, en gevoel van euforie en slapeloosheid. Om deze redenen zien we dat amfetamine werd gedistribueerd onder militairen om vermoeidheid tegen te gaan, dat chauffeurs het gebruikten om tijdens lange ritten niet in slaap te vallen, dat duursporters (bijv. wielrenners) het toepasten als doping en anderen er een vermageringsmiddel in zagen. Voor medische indicaties zijn nauwelijks toepassingen meer, omdat hiervoor betere, minder risicovolle middelen in de plaats gekomen zijn. Op recept is amfetamine onder andere nog verkrijgbaar als middel tegen narcolepsie

(aanvallen van slaapzucht) en voor de behandeling van gevallen van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit ('attention-deficit hyperactivity disorder' ofwel ADHD). Voor de laatste toepassing wordt tegenwoordig de voorkeur gegeven aan methylfenidaat (**Ritalin®**). Hoewel illegaal, zijn amfetaminen nog steeds populaire middelen. Ze zijn een goedkoop alternatief voor cocaïne en kunnen als 'upper' prima gecombineerd worden met 'downers', opiaten en andere sederende middelen.

De afgelopen decennia zijn neurotransmitters, zenuwcellen, hersenkernen en verbindingen tussen hersengebieden die betrokken zijn bij de werking van stimulerende en andere verslavende stoffen in kaart gebracht. Recent onderzoek besteedt veel aandacht aan de neurotoxiciteit van deze stoffen en de invloed ervan op de synaptische plasticiteit (kortdurende en ook blijvende fysiologische en morfologische veranderingen, die met leren in verband gebracht worden). In dit artikel zullen we ons vooral beperken tot de klinisch farmacologische en neurotoxische eigenschappen van amfetamine en het nauw verwante methamfetamine.

Indeling en chemie

Amfetamine (beta-phenylisopropylamine) is het prototype van een klasse van stoffen, de amfetaminen, met centrale en perifere stimulerende werking. Amfetamine, voor het eerst gesynthetiseerd in 1887, is een mengsel van rechtsdraaiende en linksdraaiende moleculen, respectievelijk d(extro)- en l(evo)-amfetamine. Chemisch zijn ze identiek, maar ruimtelijk gezien verschillen ze van elkaar. Amfetamine (merknaam **Benzedrine®**) is een mengsel van d- en l-amfetamine. Amfetamine dat bestaat uit rechtsdraaiende moleculen staat bekend onder de naam

Henk van Wilgenburg (✉)
Dr. H. van Wilgenburg, farmacoloog Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

dexamfetamine (Dexidrine® of Pervitine®). Een andere amfetamine met grote structuurovereenkomst is methy-lamfetamine (methamfetamine, Methedrine® of Desoxyne®), dat in 1919 voor het eerst is gesynthetiseerd. De werkingsprofielen van de verschillende amfetaminen komen met elkaar overeen, al zijn er ook verschillen.

Met het hormoon adrenaline en de neurotransmitters noradrenaline en dopamine worden de amfetaminen chemisch gezien ingedeeld bij de fenethylaminen. Voor het merendeel bezitten deze stoffen psychoactieve eigenschappen. Een aantal plantaardige stoffen bezit dezelfde basisstructuur. Voorbeelden zijn mescaline uit de Peyote-cactus, efedrine uit de plant *Ephedra vulgaris* (Ma Huang) en cathinone, dat voorkomt in de Afrikaanse struik *Catha edulis* (Khat). De chemie is betrekkelijk eenvoudig; een ringstructuur met daaraan een korte keten van koolstofatomen. De atomen en groepen die aan deze structuur gekoppeld zijn, bepalen de verdere eigenschappen. Amfetamine verschilt van de aan mescaline verwante stoffen doordat zich op de korte koolstofketen een extra koolstofatoom met drie waterstofatomen bevindt. Terwijl mescaline een typische hallucinogene stof is, overheerst bij amfetamine sterk de stimulerende werking.

Uitgaande van simpele grondstoffen zijn amfetamine en amfetamineachtige stoffen betrekkelijk eenvoudig te maken in een (clandestien) laboratorium. Van amfetamine afgeleide stoffen zijn er een kleine veertigtal in omloop, waarvan methyleendioxymetamfetamine (MDMA, ecstasy of XTC) de bekendste is. Afhankelijk van de stof, dosering en duur van het gebruik, overheerst de stimulerende en/of hallucinogene werking.

Opname en uitscheiding

Klinisch farmacologisch gezien gedragen amfetamine en de derivaten daarvan zich vrij homogeen. Na orale toediening worden de amfetaminen goed door de darmen in het bloed opgenomen. Een gering percentage, minder dan 20 procent, wordt aan plasma-eiwitten gebonden. Amfetamine kan oraal ingenomen worden, het kan intraveneus worden gespoten of het wordt gesnoven of gerookt. Methamfetamine werkt sterker dan amfetamine en is geschikter om gespoten of gerookt te worden. Hierdoor kunnen snel hoge bloedspiegels verkregen worden. De eerste effecten na roken worden al na vijf tot tien minuten waargenomen, terwijl effecten van oraal ingenomen amfetamine pas na ongeveer een half uur merkbaar worden. De kristallijne vorm van het rechtsdraaiende methamfetamine (ofwel 'ice' of 'crystal') is echter geen garantie voor zuiverheid en vaak bevinden er zich nog stoffen in die van het productieproces

afkomstig zijn. Methamfetamine gerookt komt voor 90 procent beschikbaar in het bloed en bereikt piekwaarden in het bloed tussen 1 en 2,5 uur. Het overgrote deel bevindt zich vrij in het plasmawater en kan daardoor makkelijk vanuit de bloedbaan de weefsels binnendringen. Eenmaal in het lichaam passeert het zonder veel problemen de bloed-hersenbarrière en bereikt dan snel de hersencellen.

Het distributievolume is circa 4 l/kg, wat betekent dat amfetamine zich selectief in de weefsels ophoopt. Het grootste deel wordt onveranderd uitgescheiden via de urine, een ander deel wordt eerst in de lever gemetaboliseerd. Amfetamine is een zwakke base, hetgeen betekent dat de snelheid waarmee amfetamine uitgescheiden wordt afhankelijk is van de zuurgraad van de urine. Door gelijktijdig maagtabletten met natriumbicarbonaat te slikken wordt de uitscheiding sterk geremd. Vroeger werd hier gebruik van gemaakt om de kans op een positieve uitslag bij dopingcontrole te verkleinen. Tegenwoordig zijn de detectiemethoden voor amfetaminen in de urine dermate verfijnd, dat de geringste sporen aan te tonen zijn. Zelfs in haren is tot een half jaar na gebruik nog amfetamine aan te tonen (De la Torre e.a., 2004). Onder normale omstandigheden heeft amfetamine een halfwaardetijd van 6 tot 20 uur en houdt de werking 4 tot 24 uur aan. Dit zijn niet zo zeer individuele verschillen, maar is, zoals gezegd, afhankelijk van de zuurgraad van de urine op het moment van uitscheiding door de nieren.

Gebruik en doseringen

Hoewel de verschillende vormen van amfetaminen (d- en l-amfetamine, dexamfetamine en methamfetamine) farmacologisch niet wezenlijk van elkaar verschillen, zijn er wel voorkeuren bij de verschillende manieren van gebruik. Dexamfetamine is oraal ingenomen effectiever dan het mengsel van d- en l-amfetamine. Tevens werkt de rechtsdraaiende vorm van methamfetamine, met name wanneer deze gerookt wordt, sterker dan het mengsel doordat het de hersenen al na enkele minuten bereikt.

Amfetamine uit het legale circuit zijn de Benzedrine®-tabletten met 5 mg amfetamine per tablet. De therapeutische dosis varieert van 5 tot 60 mg per dag. Voor recreatief gebruik kan de dosis per dag echter enorm oplopen. Doses tot 4.000 mg per dag zijn bekend. Amfetamine uit het illegale circuit is meestal in poedervorm of is verwerkt in tabletten met ecstasy (MDMA) en andere stoffen. In tijden dat MDMA moeilijk te verkrijgen is, vervangt amfetamine MDMA in ecstasy-tabletten. Dat gebeurde bijvoorbeeld in 1977, toen het gehalte aan

MDMA daalde van 61 naar 24 procent en het gehalte aan amfetamine gelijktijdig steeg van 4 naar 35 procent.

Tegenwoordig wordt vaak voor amfetamine gekozen bij de tweede toediening, wanneer de ecstasy-pil uitgewerkt begint te raken. Na een paar uur verdwijnt het entactogene effect van MDMA en komt niet meer terug met een tweede pil, dit in tegenstelling tot het stimulerende effect. In dat geval is het echter goedkoper om amfetamine in te nemen. De combinatie van een ‘downer’ en een ‘upper’ (bijv. heroïne met cocaïne; de zogenaamde ‘speedball’) staat al lang bekend als een ideale combinatie, waarbij de twee stoffen gecombineerd eigenschappen hebben die niet zonder meer aan elk der stoffen apart kan worden toegekend. De roestoestand die door de combinatie ontstaat wordt als aangenaam ervaren. Op dezelfde manier laat amfetamine zich combineren met barbituraten, benzodiazepinen en andere tranquillizers. Amfetamine kan ook cocaïne vervangen wanneer het laatste middel niet voorradig of relatief te duur is.

Werking op centraal en perifeer zenuwstelsel

Amfetaminen zijn indirect werkende monoaminenagonisten die de extracellulaire concentratie van noradrenaline, dopamine en serotonine (5HT) vergroten in het centrale en het perifere zenuwstelsel, onder andere door de heropname te remmen. Met andere woorden, de amfetaminen gedragen zich als valse neurotransmitters. Bovendien remmen ze de afbraak van de monoaminen door de enzymen monoaminoxidase (MAO) A en B. Herhaalde toediening van amfetaminen put de voorraad monoaminen in de zenuwuiteinden uit, waardoor het farmacologisch effect vermindert (acute tolerantie). De toename van extracellulair dopamine in het mesolimbische systeem na herhaalde toediening van psychostimulantia, is in verband gebracht met drugzoekgedrag en ‘drug craving’. Tussen amfetamine en de verschillende amfetamineanalogen is de mate waarmee deze processen verlopen onderling verschillend. In dit artikel beperken wij ons tot de werking van amfetamine en methamfetamine.

Farmacologische effecten

De psychostimulerende effecten zijn het gevolg van de centrale werking van amfetaminen. Alertheid is verhoogd, men krijgt een gevoel van zelfvertrouwen en euforie, terwijl slaap, vermoeidheid en hongergevoel worden onderdrukt. Nadat de psychostimulerende effecten zijn uitgewerkt, blijft er een katerig gevoel over en is men vermoeid en angstig. De perifere effecten van

amfetaminen uiten zich in systolische en diastolische bloeddruktoename, mydriasis, tremoren, transpireren, tandenknarsen en droge mond.

Ongewenste effecten en toxiciteit

Milde vormen van ongewenste effecten zijn de bovenbeschreven perifere effecten, inclusief misselijkheid en braken. Het volgende stadium wordt gekenmerkt door hyperactiviteit, stereotiep gedrag, paranoia, verwarring, paniekaanvallen, psychose, hallucinaties en soms suïcidaal gedrag. Ernstige vormen van intoxicatie zijn delirium, coma, epileptische aanvallen, hypotensie, dysrhythmia, hyperpyrexia en nierfunctiestoornis ten gevolge van rhabdomyolyse. Amfetaminen kunnen verder ischemische schade en hemorragische shock veroorzaken. Uitputting en ondervoeding zijn het resultaat van langdurig gebruik. Slaappatronen veranderen, de afweer neemt af en schade kan ontstaan aan lever, nieren, longen, hart en bloedvaten, wat kan leiden tot een beroerte.

Amfetaminen veroorzaken sterke psychische afhankelijkheid. Van lichamelijke afhankelijkheid, in de zin dat abstinentieverschijnselen optreden bij het staken van het gebruik, is nauwelijks sprake. Wel treden ‘drawback’-verschijnselen op. Effecten van euforie slaan om in dysforie, depressie en angst. Tolerantie treedt op voor de centrale effecten (inclusief voor de eetlustremming) na herhaaldelijk gebruik. Voor de perifere werking treedt echter geen gewenning op. Door deze partiële gewenning gaat de gebruiker de dosis opvoeren om te gewenste psychotrope effecten alsnog te verkrijgen, waardoor met name de bloeddruk levensbedreigend kan stijgen.

Neurotoxiciteit

Overdosering van amfetaminen veroorzaakt depletie van de dopaminerge en serotonerge zenuwuiteinden. De mate van depletie hangt af van amfetamineanaloog, doses en frequentie van dosering, diersoort en temperatuur. Amfetamine is neurotoxisch voor de dopaminerge zenuwuiteinden. Dit effect wordt versterkt door hyperthermie en door lage buitentemperaturen (Kita e.a., 2003). Al eerder werd geconstateerd dat hoge doses methamfetamine bij ratten degeneratie van dopaminerge zenuwuiteinden veroorzaakte (Kogan, 1976). De neurotoxische effecten waren tot een jaar na het staken van de toediening van methamfetamine bij de ratten te observeren. Bij apen was het effect op serotonerge zenuwuiteinden na jaren nog terug te vinden (Seiden & Sabol, 1996). Van methamfetamine is bij ratten en apen aangetoond dat het

neurotoxisch is voor zowel de dopaminerge als serotonerge zenuwuiteinden.

Met diverse imaging-methoden is neurotoxiciteit door methamfetamine ook bij gebruikers aangetoond. Met ‘magnetic resonance imaging’-technologie (MRI) kan de doorbloeding van verschillende hersengebieden gemeten worden (Chang e.a., 2002). Langdurig methamfetaminegebruik laat een significant veranderde verdeling van de doorbloeding zien. Sommige gebieden blijken beter doorbloed terwijl in andere gebieden de doorbloeding significant is gedaald ten opzichte van controles. Verondersteld wordt dat in beschadigde hersengebieden de doorbloeding toeneemt om de schade te herstellen. In definitief beschadigde gebieden zou de doorbloeding daarentegen juist afnemen. Ook met de ‘positron emission tomography’-techniek (PET), waarbij kleine hoeveelheden radioactief worden ingebracht, is nauwkeurig in beeld gebracht hoe de metabole activiteit in sommige subcorticale gebieden is verhoogd en in andere gebieden verlaagd na langdurig methamfetaminegebruik (Volkow e.a., 2001).

Synaptische plasticiteit

Recente studies doen vermoeden dat het gebruik van stimulantia en andere verslavende stoffen van invloed is op de synaptische plasticiteit, dat naar verondersteld wordt ten grondslag ligt aan het normale leerproces (Jones & Bonci, 2005). De hypothese dat glutaminerge transmissie vereist is voor de ontwikkeling van gedrags-sensibilisatie en verslaving, staat tegenwoordig in de belangstelling. Het patroon van activiteit van glutaminerge input bepaalt of lange-termijnpotentiëring (LTP) of lange-termijndepressie (LTD) optreedt bij de excitatoire synaps. Het is aangetoond dat in hersengebieden die in verband worden gebracht met verslaving (bijv. nucleus accumbens, ventraal tegmentaal gebied, mediane prefrontale cortex en dorsale striatum) psychostimulantia en andere verslavende stoffen de LTP en LDP moduleren (Wolf e.a., 2004). In dezelfde gebieden is bij proefdieren tevens waargenomen dat de dichtheid van de synapsen op de dendriten van de daar aanwezige neuronen ook onder invloed van stimulantia toeneemt en, ook na staken van de toediening, voor lange duur, mogelijk blijvend, is veranderd (Robinson & Kolb, 2004). Of dit een direct gevolg is van de stoffen of indirect door activatie van bepaalde circuits, wordt nader onderzocht.

Tot besluit

De sterk verslavende werking van amfetamine en andere psychostimulantia wordt praktisch geheel aan de psychische afhankelijkheid voor deze stoffen toegeschreven. Dit wordt in verband gebracht met het beloningssysteem, waarbij de neurotransmitter dopamine een centrale rol speelt. Recentelijk zijn in dierproeven aanwijzingen gevonden dat in dit systeem fysiologische en morfologische veranderingen optreden, die lang blijven bestaan nadat de toediening van de stof beëindigd is. Dit zou duiden op een extreme vorm van leeractiviteit waarmee mogelijk de psychische afhankelijkheid te verklaren is. De vraag doet zich nu voor of de door amfetamine en andere verslavende stoffen veroorzaakte ‘vorm van leren’ de normale leeractiviteit belemmert.

Literatuur

- Chang, L., Ernst, T., Speck, O., Patel, H., DeSilva, M., Leonido-Yee, M., & Miller, E.N. (2002). Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Research*, 114, 65-79.
- De la Torre, R., Farre, M., Navarro, M., Pacifici, R., Zuccaro, P., & Pichini, S. (2004). Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clinical Pharmacokinetics*, 43, 157-185.
- Jones, S., & Bonci, A. (2005). Synaptic plasticity and drug addiction. *Current Opinion in Pharmacology*, 5, 20-25.
- Kita, T., Wagner, G.C., & Nakashima, T. (2003). Current research on methamphetamine-induced neurotoxicity: animal models of monoamine disruption. *Journal of Pharmacological Sciences*, 92, 178-195.
- Kogan, F.J., Nichols, W.K., & Gibb, J.W. (1976). Influence of methamphetamine on nigral and striatal tyrosine hydroxylase activity and on striatal dopamine levels. *European Journal of Pharmacology*, 36, 363-371.
- Robinson, T.E., & Kolb, B. (2004). Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology*, 47, 33-46.
- Seiden, L.S., & Sabol, K.E. (1996). Methamphetamine and methylenedioxymethamphetamine neurotoxicity: possible mechanisms of cell destruction. *NIDA Research Monographs*, 163, 251-276.
- Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Franceschi, D., Sedler, M.J., Gatley, S.J., Hitzemann, R., Ding, Y.S., Wong, C., & Logan, J. (2001). Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, 158, 383-389.
- Wolf, M.E., Sun, X., Mangiavacchi, S., & Chao, S.Z. (2004). Psychomotor stimulants and neuronal plasticity. *Neuropharmacology*, 47, 61-79.